

· 理论探讨 ·

# 肝郁型绝经综合征的中枢神经递质调控机制<sup>※</sup>

● 黄睿婷<sup>1,2,3</sup> 阮璐薇<sup>1,2,3</sup> 张鹏横<sup>1,2,3</sup> 梁文娜<sup>1,2,3▲</sup>

**摘要** 女子以肝为先天,以血为本的生理特点决定了女子多郁的病理基础,是绝经综合征情志精神变化的发生、发展的主导因素。绝经综合征以肝郁为病机,而脑为传病之所,肝脑动态相互作用,导致机体精神情志发生改变。女子处于绝经前后,因机体衰老、卵巢功能下降、雌激素水平波动等而引发一系列以植物中枢神经系统紊乱为主且伴有神经心理症状的症候群,涉及到诸多中枢神经递质,在临床症状中精神情志变化尤其明显。因此,本文探讨中枢神经递质调控肝郁型绝经综合征的机制,以期揭示女子多郁、肝郁等的科学内涵提供新的切入点。

**关键词** 绝经综合征;肝郁型;中枢神经递质;精神情志变化;雌激素

女子于绝经前后,其生理、心理发生转变,易被负性事件所影响而产生以抑郁为主的情志变化。此时引发的一系列以植物中枢神经系统紊乱为主,伴有神经心理症状的症候群,称之为绝经综合征(menopausal syndrome, MPS),亦称围绝经期综合征、更年期综合征,属中医“脏躁”“郁证”“绝经前后诸证”等范畴。该病患者常见卵巢功能衰退、性激素水平紊乱,以情志变化为主要临床表现,且病情轻重与情绪变化关联密切<sup>[1]</sup>。本文以女子多郁为切入点,探讨肝郁型MPS的中枢神经递质调控机制,旨在丰富肝郁型MPS的病因病机相关

理论。

## 1 女子多郁与肝郁型MPS之联系

叶氏《临证指南医案·卷六》云:“女子以肝为先天,阴性凝结,易于佛郁,郁则气滞血亦滞。”《女科经论》亦云:“百病皆生于气,而于妇人尤为甚……妇人以血为本,妇人从于人,凡事不得行,每致忧思忿怒,郁气思多。”说明女子以血为本,以肝为先天的生理基础。而清·傅山《傅青主女科》则提出:“妇人有经来断续,或前或后无定期,人以为气血之虚也,谁知是肝气之郁结乎?”肝气郁结对妇人经行影

响较气血之虚更甚。女子以血为本,以肝为先天,因此形成女子多郁的病理特点。

肝藏血,担血海之责,调控冲任二脉,妇人的排卵与月事等皆与肝密不可分;肝主疏泄,肝气通达,则可疏导情志调畅,周身气血调和,令女子经行如期。女子一生经历“经、带、胎、产”,在“七七”时段,“五十岁,肝气始衰,肝叶始薄”,机体由肝始衰,由盛年期向老年期过渡。因此在“多郁”病理基础上,气血失和,冲任失调,机体更易产生肝郁病理。

抑郁具有复杂的、尚未完全明确的遗传基础,其与负性生活事件的联系在女性群体内更为明显<sup>[2-3]</sup>。当女子处于绝经前后之期,其生理、心理出现转折,对外界给予的不良刺激异常敏感。此时,在生理方面,机体雌激素水平下降、自主神经功能紊乱,易出现躯体症状;在心理方面,因社会、家庭等一系列事件给予的压力,更易导致负性

<sup>※</sup>基金项目 国家自然科学基金资助项目(No.81774209;No.81673882);福建省科技厅社会发展引导性项目(No.2019Y0039);福建中医药大学校管课题(No.X2016019)

<sup>▲</sup>通讯作者 梁文娜,女,副教授。研究方向:围绝经期综合征的中医临床研究。E-mail:105265301@qq.com

• 作者单位 1.福建中医药大学中医证研究基地(福建 福州 350122);2.福建省2011中医健康管理协同创新中心(福建 福州 350122);3.福建省中医健康状态辨识重点实验室(福建 福州 350122)

情绪。

## 2 肝郁型MPS情志变化的调控机制

因MPS以肝郁为病机,以情志变化为其主要临床表现,故该病是以肝为起病之源、脑为传病之所<sup>[4]</sup>。

**2.1 从肝脑相关揭示情志变化机制** 《儒门事亲·目疾头风出血最急说》载“惟足厥阴肝经,连于目系而已……要知无使太过不及,以血养目而已”,提示唯有肝经与目系由经络直接相连,故有肝开窍于目之说;《灵枢·大惑论》说“五脏六腑之精气,随眼系入于脑”,提示目与脑相通;《灵枢·经脉》论及“肝足厥阴之脉……连目系,上出额,于督脉会于巅”,指出了肝经与督脉交会,督脉又“上额交巅,上入络脑”,因此肝、脑于经络结构方面密切联系。

《读医随笔》曰:“肝者,贯阴阳,统血气……握升降之枢。”提示肝为一身气化发生之始,握升降之枢,是机体处于“阴平阳秘”生理状态的前提条件。脑神理论认为脑主神明而总统诸神,其所论之“神”包括机体的精神、意识和思维活动。因此肝主疏泄,通达气机,肝藏血,担血海之责,二者功能正常,则气血调和,令脑清神聪<sup>[5]</sup>。

《千金翼方》中言“人年五十以上……万事零落,心无聊赖,健忘嗔怒,情性变异”,提示该时期是情志变化的高发阶段。在“以血为本”“以肝为先天”的生理基础和“多郁”的病理基础之上,女子其衰始于肝,因肝疏泄失司,肝气郁滞,气血失调,脑神失养,导致情志异常。肝失疏泄可致脑神失养,而脑神失职,则又不能统领其下脏腑,进而加重肝失疏泄,二者互相影响,形成恶性循环。

**2.2 从下丘脑-垂体-卵巢轴揭示MPS情志变化** 女子情绪障碍最易发生在生理变动时期,与雌激素水平波动相关。雌激素又与肝郁病理呈负性相关,其异常波动所产生的症状,与肝郁所致症状大致相符<sup>[6]</sup>。

当卵巢功能逐步衰退,雌激素水平波动,减弱其对下丘脑和垂体负反馈调节作用,导致下丘脑-垂体-卵巢(hypothalamic-pituitary-ovarian axis, HPO)轴平衡失调,中枢神经系统及其下所支配的脏器异常,出现一系列自主神经系统功能紊乱的症状,为MPS的情绪变动奠定了基础。

## 3 中枢神经递质调节肝郁型MPS的机制

肝主疏泄的生理功能及其病理变化与神经内分泌活动密切相关;肝行使藏血功能依赖其疏泄功能运行正常,受神经递质的调节,其功能异常与雌激素紊乱具有关联性<sup>[7-8]</sup>。雌激素能在调节中枢神经递质的神经元上进行表达,其受体(estrogen receptor, ER)有ER $\alpha$ 、ER $\beta$ 两种亚型。ER $\alpha$ 主要分布于女性生殖组织中;ER $\beta$ 在机体认知情志区域内高表达。因此肝郁型MPS在出现雌激素水平紊乱的基础上,其发病机制与中枢神经递质密切相关<sup>[9-10]</sup>,而中枢神经递质的变化又会反过来影响情志症状的表达。

**3.1 单胺类神经递质调控情志变化的机制** 5-羟色胺(serotonin, 5-HT)是重要的情绪调节因子。中缝背核内的5-HT能神经元胞体内有大量ER $\beta$ ,雌激素及其受体以此为生理基础,参与5-HT的合成、吸收、代谢、再利用,进而影响5-HT系统<sup>[11]</sup>,调控情志变化。

去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)是肾上腺素(adrenaline, A)去甲基化形成的产物,其升高体温、促进食欲、影响痛感的功能与气的推动作用相类似,因此某种程度上可视为肝调畅气机的物质基础之一<sup>[12]</sup>。雌激素可调控NE突触间隙浓度<sup>[13]</sup>,控制神经冲动信号,进而影响情绪。

用中医理论来解释多巴胺(dopamine, DA)参与情绪调控的机制,亦可视为肝主疏泄、调畅情志的机制之一<sup>[14]</sup>。雌激素具有保护且调节DA能神经元的功能。当雌激素水平波动时,易受应激影响,使得外侧缰核神经元激活,DA及其代谢产物异常,出现快感缺乏等情绪症状<sup>[15]</sup>。

5-HT、NE、DA联系紧密,三者皆受雌激素调控,前二者在大脑边缘系统分布最多,边缘系统参与调节机体的学习、记忆和情感行为等。肝郁型MPS的雌激素水平紊乱,可引发单胺类神经递质功能异常,5-HT、NE、DA分泌降低,导致以抑郁为主的情志变动。通过疏肝解郁治疗能有效纠正MPS中枢单胺类神经递质紊乱,调节植物神经功能,改善肝郁症状,使得机体内环境趋于稳定<sup>[14-16]</sup>。

**3.2 氨基酸类神经递质调控情志变化的机制** 谷氨酸(glutamate, Glu)是兴奋性神经传递的主要介质,其通过结合多类受体、激活突触前后神经元,以增加神经营养因子的表达,与抑郁的发生、发展紧密相关<sup>[17]</sup>。 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)属于抑制性神经介质,通过抑制神经元以调控神经网络功能,且可调节神经网络中的单胺类神经递质神经元,如5-HT、NE、DA。GABA与Glu所构成的Glu-GABA信号通路通过

双向调节作用保持机体稳态,对精神情志的稳定具有关键作用<sup>[18-19]</sup>。雌激素有助于Glu信号的传递,亦可抑制GABA的分泌<sup>[20]</sup>。

肝郁型MPS雌激素紊乱,其水平相对较低,Glu信号传递受阻,GABA分泌增高。使用调肝药物可通过影响雌激素、Glu、GABA含量,调节HPO轴,进而影响对下丘脑-垂体-肾上腺轴(The hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)的调节,从而对肝郁型MPS产生作用以调控情志<sup>[21]</sup>。

**3.3 肽类神经递质调控情志变化的机制** β-内啡肽(β-endorphin, β-EP)是主要的内源性阿片肽(EOP)之一,具有抗抑郁、缓解压力、止痛等作用,主要存在于下丘脑弓状核和垂体中。MPS机体雌激素水平波动,神经-内分泌-免疫系统异常,使得β-EP系统分泌与释放受阻<sup>[22-23]</sup>,导致机体抗抑郁能力减弱,在遭受应激后易产生情志变化。

促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropinreleasing factor, CRF)属于下丘脑调节性肽之一。CRF一方面在HPA轴调节神经内分泌过程中起到关键作用,另一方面因其神经元胞体与NE、5-HT神经元密集分布区域具有重叠性,因此又可调控NE与5-HT系统活性,从两个角度作用于机体情志。当雌激素信号减弱,无法有效上调CRF等的表达<sup>[24]</sup>,则调控情志功能出现异常。

P物质(substance P, SP)是脑内最重要的神经递质和调质之一,在海马、杏仁核、下丘脑、额皮质等调控情感的大脑区域内高度表达,其含量变化与性激素水平相关<sup>[25]</sup>。

其他肽类神经递质如精氨酸加压素、神经肽Y、脑啡肽等与

MPS的发生、情绪的改变亦具有一定相关性<sup>[26-28]</sup>。

**3.4 乙酰胆碱调控情志变化的机制** 乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)作为中枢神经系统内源性重要化学递质之一,可促进机体压力敏感型神经激素和肽的释放,与单胺能系统于调节情绪上相互作用<sup>[29]</sup>。当雌激素水平紊乱,其调节生殖突触与ACh的作用减弱,致使ACh一方面与单胺能系统联系降低,另一方面其分泌的减少使机体抗压能力下降而对压力事件敏感,二者共同作用导致情志失调。

## 4 总结

女子的生理基础为“以肝为先天”“以血为本”,其病理基础为“女子多郁”,而“郁”不仅体现在MPS临床症状上,在神经递质变化中亦得到体现。肝郁型MPS以肝失疏泄为基础,影响肝藏血功能,此时性激素水平紊乱,直接或间接导致中枢神经递质异常,对机体精神情志产生作用。鉴于肝郁型MPS的形成机制及中枢神经系统自身的复杂性,以神经递质为突破点,以肝脑相关为理论基础,以活体成像与现代分子技术为辅助手段,从生物信息角度初步挖掘女子多郁的病理机制,从多层次、多方位、多角度探讨肝郁型MPS的物质基础,可为客观化研究肝郁提供新的方法与思路。

## 参考文献

[1]王珊珊.围绝经期综合征患者焦虑抑郁情绪与肝郁的相关性研究[D].福州:福建中医药大学,2014.  
 [2]吴曼,李嘉琛,余灿清,等.中国30~79岁成年人负性生活事件与抑郁关联的性别差异研究[J].中华流行病学杂志,2017,38(11):1449-1453.  
 [3]Maria M. Diehl. It's in the Genes: A New

Marker for Sex Differences in Depression and Anxiety[J]. Elsevier Inc.,2018,83(3):35-36.

[4]梁文娜,林雪娟,李西海,等.基于活体成像技术初探围绝经期综合征肝郁的方证研究策略[J].中华中医药杂志,2019,34(4):1311-1313.  
 [5]张丽娜,张金生,惠小珊,等.张金生教授运用“肝脑同治”理论治疗抑郁症经验[J].中医临床研究,2019,11(9):1-2.  
 [6]胡柳,王淼,卓泽伟,等.围绝经期女性情志异常机理探究[J].中医药通报,2018,17(3):29-32.  
 [7]宋萍,詹向红,杨丽萍,等.五脏与抑郁症发病探析[J].中华中医药杂志,2013,28(10):2851-2854.  
 [8]阮璐薇,张鹏横,黄睿婷,等.从肝脑相维初探围绝经期抑郁状态的研究策略[J].中国医学创新,2020,17(5):156-160.  
 [9]闵莉,林雪娟,俞洁,等.围绝经期综合征阴虚证与神经递质相关性研究[J].中医药通报,2015,14(4):51-53.  
 [10]侯雪芹,李悦,荣翠平,等.雌性大鼠去卵巢模型中脑神经内分泌信号异常传导的机理[J].中国实验动物学报,2016,24(1):80-86.  
 [11]郝志,刘欢,乔明琦.雌激素及其受体介导的5-羟色胺能系统在情绪调控中的作用研究进展[J].中国医药导报,2016,13(23):45-48.  
 [12]林棋.中医肝理论与现代医学理论的联系(双语)[J].中华中医药学刊,2015,33(12):2997-3005.  
 [13]殷铭,杜向东.去甲肾上腺素转运体与抑郁症关系的研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2016,16(3):267-270,271.  
 [14]俞洁,丁珊珊,康洁,等.围绝经期综合征肝郁兼杂与单胺类神经递质的相关性研究[J].中华中医药杂志,2018,33(1):58-61.  
 [15]张伟.多巴胺受体及其与抑郁症的相关性研究进展[J].现代医药卫生,2016,32(4):549-552.  
 [16]王青,陈瑶,董浩旭,等.揞针疗法对围绝经期焦虑和抑郁患者血清神经递质的影响[J].中西医结合研究,2018,10(4):5-8.  
 [17]Xue M, Yang YH, Suo ZW. Role of protein tyrosinephosphatase SHP-2 in group 1 metabotropic glutamate receptors-induced allodynia[J]. Chin Pharmacol Bull,2017,33(2):1714.  
 [18]李云峰.快速起效抗抑郁药研发策略:单胺(5-HT)-非单胺(Glu/GABA)长反馈神经环路候选假说的提出[J].中国药理学与毒理学杂志,2019,33(3):161-173.